

No title available.

Patent Number: ☐ FR2678832
Publication date: 1993-01-15
Inventor(s): GERARD SCHWADROHN
Applicant(s): EUROPHTA SA LABORATOIRE (MC)
Requested Patent: ☐ WO9300887 ✓
Application Number: FR19910008625 19910710
Priority Number(s): FR19910008625 19910710
IPC Classification: A61K9/08 ; A61K47/32
EC Classification: A61K9/00M16
Equivalents: AU2360592, DE69225405D, DE69225405T, ☐ EP0594760 (WO9300887), B1, ES2118824T, FI940081

Abstract

Novel pharmaceutical compositions for ophthalmic use. The invention especially concerns ophthalmic compositions for use by instillation characterized in that they contain an active ingredient selected from the group consisting of beta blocking agents, ocular anti-hypertension agents, healing agents, anti-allergic agents, anti-bacterial agents, fungicide agents and anti-viral agents as well as prodrugs or their possible biological precursors, in combination with a gelling acrylic acid polymer and a base agent to obtain a fluid aqueous gel having a pH of between 6.5 and 8. The compositions according to the invention can be used to treat various pathological ocular conditions.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Claims

REVEN D I C A T I O N S

L'invention a pour objet

- 1 - De nouvelles compositions ophtalmiques instillables, caractérisées en ce qu'elles renferment un principe actif choisi dans le groupe constitué par les agents S-bloqueurs, antihypertenseurs oculaires, les agents cicatrisants, les agents anti-allergiques, les agents antibactériens, les agents anti-fongiques, les agents anti-inflammatoires et les agents antiviraux, en combinaison avec un polymère d'acide acrylique gélifiant et un agent basique, de façon à ce que le soluté aqueux en résultant possède une fluidité satisfaisante et un pH compris entre 6,5 et 8.
- 2 - Une composition ophtalmique selon la revendication 10 dans laquelle le polymère d'acide acrylique est un carbomère commercialisé sous les dénominations Carbopol 934, Carbopol 940 et Carbopol 941 (Goodrich).
- 30- Une composition ophtalmique selon la revendication 10 et la revendication 20 dans laquelle la concentration de polymère d'acide acrylique s'échelonne entre 0,05 et 5g % en poids.
- 40- Une composition ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 30 dans laquelle la concentration de polymère d'acide acrylique est de l'ordre de 0,1% à 1%.
- 50- Une composition ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 40 dans laquelle l'agent basique est une base minérale ou organique.
- 60- Une composition ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 50 dans laquelle la quantité d'agent basique est déterminée pour un pH final de la composition s'échelonnant entre 7,3 et 7,7.
- 70- Une composition ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 60 dans laquelle l'agent S-bloqueur choisi dans le groupe constitué par le propanolol, le carteolol, le pindolol, l'atenolol, le metipranolol, le befunolol, le penbutolol, le timolol, le tertatolol sous forme de base ou de sels d'addition avec un acide minéral ou organique.
- 80- Une composition ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 60 dans laquelle l'agent antibactérien est un antibiotique.
- 90- Une composition ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 60 dans laquelle l'agent antibactérien est un agent synthétique du type quinolone.
- 10 - Une composition ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 60 dans laquelle l'agent anti-inflammatoire est choisi parmi ceux susceptibles d'inhiber les prostaglandines synthétases et/ou les cyclo-oxygénases.
- 11 - Une composition ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 60 dans laquelle l'agent anti-viral est choisi dans le groupe constitué par la fluorouracile, l'idoxuridine, la zidovudine, la cytarabine et la cytarabine phosphorylée.

des revendications 1 à 110 dans lequel on dissout le polymère d'acide acrylique dans un milieu aqueux et on ajoute le principe actif avant ou après l'agent basique jusqu'à obtention d'un mélange visqueux homogène.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

Description

NOUVELLES COMPOSITIONS OPHTALMIQUES

A RESORPTION AMELIOREE

ET LEURS PROCÉDES DE PREPARATION

La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées à l'usage ophtalmique ainsi qu'à leurs procédés de préparation.

Elle a plus particulièrement pour objet de nouvelles compositions destinées à l'instillation oculaire et présentant des propriétés d'adhérence et/ou de remanence très améliorées.

On sait, en effet, que lors de l'instillation de préparations ophtalmiques, le reflexe palpébral entraîne l'évacuation rapide d'une quantité non négligeable de cette préparation par le canal lacrymal et par là dans les fosses nasales.

Pour remédier à une telle situation, on peut avoir recours à des solutions plus concentrées en pensant que le petit volume qui demeurera au contact du globe oculaire ou du sac lacrymal atteindra l'organe cible et aura une meilleure efficacité. Cependant, ces solutions ophtalmiques ont des inconvénients encore plus grands que les solutions diluées. Les solutions hypertoniques sont douloureuses. Les solutions trop concentrées laissent des dépôts sur le globe oculaire, gênent la vision et surtout sont mal tolérées localement. Les solutions concentrées ont, en outre, l'inconvénient d'entraîner plus fréquemment des effets secondaires indésirables liés à un effet systémique.

On a déjà eu également recours à des solutés hypervisqueux que l'on applique sur la paupière ou sur le globe oculaire. De telles préparations sont décrites dans le brevet français 2.407.714 (TOKO YXguHrN KOGYO) ou dans le brevet européen 0.166.061. En fait, ce sont des pommades préparées en conditions non stériles (donc non applicables à l'ophtalmologie) dont l'excipient est aqueux. Il n'est pas certain que de telles préparations puissent s'étaler sur l'oeil même en présence d'électrolytes car leur but est de retarder la rupture du gel engendrant ainsi un trouble de la vision. Ils ne peuvent donc trouver d'emploi que pour le traitement des infections des paupières ou du bord externe de l'oeil.

L'objet de la présente invention est de remédier aux inconvénients décrits ci-dessus en réalisant des préparations instillables, stériles, utilisables canine les collyres, c'est-à-dire que l'on peut administrer sous forme de gouttes dans l'oeil, et assurant une adhérence et une rémanence du principe actif prolongée à la surface oculaire par la création par un polymère d'une matrice. Cette bioadhésion résulte de l'interpénétration des chaînes du polymère et d'interactions chimiques de ses groupements fonctionnels avec la couche mucinique du film lacrymal.

La présente invention se rapporte donc à de nouvelles compositions ophtalmiques caractérisées en ce qu'elles renferment un principe actif choisi dans le groupe constitué par les agents anti-glaucomateux et anti-hypertenseurs oculaires, les agents anti-allergiques, les cicatrisants, les anti-cataracte, les agents antibactériens, les agents anti-fongiques, les agents anti-inflammatoires et les agents antiviraux, un polymère d'acide acrylique gélifiable et un agent basique. Le but à atteindre notamment avec les S-bloqueurs ou les agents anti-inflammatoires, est d'améliorer leur biodisponibilité, sous la forme de soluté aqueux possédant une fluidité suffisante et manifeste, et un pE curis entre 6,5 et 8.

En particulier, la présente invention permet, dans le cas des f3-bloquants comme le maléate de timolol, se présentant ainsi sous forme de gel fluide et correspondant à des concentrations faibles en carbamère (ou carbopol), d'obtenir une activité aussi importante à la concentration de 0.1% que celle obtenue avec 0,25% du collyre commercial, et plus importante et plus durable à concentration égale.

On observe ainsi que le maléate de timolol présente une efficacité plus nette pour une concentration faible, et on peut ainsi minimiser le passage systémique et par conséquent, les effets secondaires indésirables.

Pour les agents anti-bactériens et/ou anti-viraux, le rôle du polymère d'acide acrylique sera d'assurer la rémanence du principe actif et ainsi un meilleur contact avec la cible.

L'invention est également caractérisée par le fait que le polymère gélifiant est un polymère d'acide

Carbopol 941

Le polymère d'acide acrylique est ajouté au milieu en quantités s'échelonnant entre 0,05 et 5 % en poids et de préférence entre 0,1 et 1% de façon à ce qu'après neutralisation par un agent basique, ses groupements fonctionnels soient libérés.

L'agent basique qui sert à ajuster le pH et par voie de conséquence à créer la viscosité de la solution initiale est une base minérale comme un carbonate de métal alcalin ou un bicarbonate de métal alcalin ou bien encore un hydroxyde de métal alcalin. L'agent basique peut être également une base organique comme une dialcoylamine comme la diéthylamine, une trialkoylamine comme la triéthylamine ou une hydroxy alkoylamine comme l'éthanolamine, la triéthanolamine, la N-méthyl glucamine ou le trométhanol.

D'une manière préférée, l'agent basique est l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de lithium ajouté à doses calculées pour que le pH final de la solution se trouve dans la zone désirée.

Les préparations ophtalmiques selon l'invention contiennent en outre un agent conservateur comme par exemple un acide phénol ou un de ses esters comme les parabens ou les gallates.

L'agent conservateur peut être également un sel d'ammonium quaternaire comme le bromure de Cetrimide, le chlorure de Benzalkonium ou bien le bromure de benzododecinium.

Il peut être avantageux d'ajouter à la préparation, un agent complexant pour assurer une meilleure stabilité de la molécule lorsque le principe actif est sensible à la présence de traces métalliques susceptibles de favoriser sa dégradation, comme un phénol tel que l'adrénaline, l'isoprénaline ou la dipivefrine; comme un amin > -alcool ou comme un antibiotique du type polypeptidique. L'agent chélatant est par exemple l'acide nitrilo triacétique, l'acide éthylène diamino tétracétique ou l'acide éthylène diamino NNT-diacétique NN'dipropionique.

Le rôle de l'agent chélatant sera également de complexer les ions divalents (Calcium, magnésium) qui ont une influence défavorable sur l'évolution de la forme pendant la durée du stockage.

Les préparations ophtalmiques selon l'invention contiennent également un agent isotonisant, de préférence une molécule organique apte à ajuster la concentration molaire au voisinage de l'isotonie.

Les agents isotonisants les plus appropriés sont les polyols comme par exemple le mannitol, le sorbitol, le Xylitol, le dulcitol, le lactitol ou le charmitol qui permettent grâce à leur poids moléculaire élevé, d'ajuster très précisément la quantité d'agent isotonisant requise.

Le principe actif incorporé dans les préparations instillables ophtalmiques, selon l'invention, est en premier lieu un agent ss-bloqueur apte à diminuer la pression intra-oculaire comme par exemple le propanolol, le pindolol, l'aténolol, le métipranolol, le bétunolol, le cartéolol, le penbutolol, le timolol, le tertatolol et les analogues de structure. Ceux-ci sont utilisés soit sous forme de base, soit plus commodément sous forme de sel d'addition avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement acceptable. Leur concentration varie dans de larges proportions selon le niveau d'activité de l'agent f5-bloqueur. Elle varie de 0,05 à 5% selon le produit mais de préférence de 0,05 à 2%.

Le principe actif est également un agent antibactérien comme un antibiotique choisi dans le groupe constitué par le chloramphénicol, le thiamphénicol, la polymyxine, la tétracycline, la thyrocidine, la gramicidine, le colistine méthane sulfonate de sodium, la pénicilline, la néomycine, la gentamicine, la dihydrostreptomycine, l'amikacine, la phosphomycine, la rifamycine ou le sulbactame; l'agent antibactérien peut être aussi bien un agent synthétique du type quinolone comme la norfloxacin, la pefloxacin, l'ofloxacin, l'amifloxacin ou la ciprofloxacin.

Le principe actif est aussi un agent anti-allergique comme le cromoglycate, le Nedocromil ou l'acide N-aspartyl glutamique.

Le principe actif est également un agent anti-inflammatoire notamment un de ceux susceptibles de réduire la synthèse des prostaglandines par inhibition des prostaglandines-synthétases et/ou des cyclo-oxygénases.

Les agents anti-inflammatoires convenant pour cet objectif sont l'indométhacine, le flurbiprofène, le

diclofenac, le piroxicam ou le piroprofène. Ceux-ci sont utilisés sous forme acide ou plus commodément sous forme de sels avec une base minérale (sel de sodium) ou organique (sel de trométhanol, sel de lysine ou sel de N-méthyl glucamine). La concentration en agent anti-inflammatoire s'échelonne entre 0,01 et 5% et de préférence entre 0,05 et 0,5 % selon leur niveau d'activité.

L'agent antiviral utilisé comme principe actif dans les compositions selon l'invention est un dérivé de base purique comme la fluorouracile, la trifluorothymidine, la brivudine, l'idoxuridine, la vidarabine, l'acycloguanosine, la fiacitabine, la cytarabine, la zidovudine, l'acyclovir. Ces composés sont utilisés sous forme de base ou plus commodément de sels d'addition avec un acide minéral ou organique. La concentration en agent antiviral s'échelonne entre 0,01 et 2% selon le produit.

L'invention concerne également un procédé de fabrication des préparations ophtalmiques instillables selon l'invention qui consiste en ce que l'on dissout ou disperse le polymère d'acide acrylique dans un milieu aqueux auquel on ajoute ensuite l'agent conservateur, l'agent isotonisant et l'agent chélatant préalablement dissouts dans un milieu aqueux, puis on incorpore le principe actif tel quel ou en solution ou en suspension avant et après la solution d'agent basique jusqu'à l'obtention d'un mélange visqueux homogène.

On peut également incorporer directement le principe actif à une des solutions aqueuses. Les solutions ou dispersions ou le principe actif lui-même sont stérilisés par les moyens physiques appropriés. Le mélange est effectué ensuite.

Les compositions ophtalmiques instillables selon l'invention trouvent un emploi dans le traitement des affections oculaires notamment pour traiter le glaucome à angle ouvert (GAO), le glaucome par fermeture de l'angle, les infections oculaires d'origine microbiennes ou virales, les phénomènes d'allergie, les inflammations, le traitement des kératites. La posologie va de 1 à 5 gouttes dans chaque oeil, par jour, répartie en autant d'instillations.

La présence du polymère d'acide acrylique conduit à une réduction du nombre d'instillations.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter : kxeMP1E I COMPOSITION OPHTALMIQUE INSTILLABLE A BASE DE TIMOLOL Composition :

Polymère acrylique commercialisé sous la dénomination Carbopol 940	10 g
Ethylène diamino tétraacétate de sodium	0,50 g
Bromure de Cétimide	0,50 g
Sorbitol	200 g
Timolol (sous forme de Naléate)	6,83 g
Na OH	4,50 g
Eau	4778 g

pour un TC2AL de 5000 g environ

Dans un ballon de 5 litres, on introduit 21 d'eau distillée puis sous agitation par petites fractions, 10 g de polymère acrylique à environ 500 l/bn. On agite jusqu'à obtention d'une solution homogène sans grumeaux.

Dans un autre volume d'eau, on dissout le bromure de Cétimide, l'acide éthylène diamino tetracétique (sel de sodium) et le sorbitol. Lorsque la solution est complète, on l'ajoute à la solution de polymère acrylique préparée précédemment. Le mélange est stérilisé en cuve, à la chaleur (1210 pendant 20 mn). Dans un bécher renfermant environ 200 ml d'eau, on dissout 6,83 g de Naléate de Timolol que l'on stérilise par filtration stérilisante sous pression et fait passer dans la cuve où se trouve le mélange stérile.

On prépare, en outre, une solution de 4,5 g d'hydroxyde de sodium dans 45 ml d'eau purifiée. On dissout sous agitation.

A chaque opération, on rince les récipients avec un petit volume d'eau et ajuste si nécessaire au poids d'eau prescrit.

Ensuite et dans les mêmes conditions, on fait passer la solution stérile de soude dans la cuve de fabrication, on homogénéise pendant une heure. On vérifie sur un prélèvement la valeur du pH et la viscosité.

On obtient ainsi une solution visqueuse de Timolol renfermant 0,1% de principe actif

EsEEEnLE II COMPOSITION OPHTALMIQUE INSTILLABLE A BASE DE NORFLOXACINE

Polymère acrylique commercialisé sous la dénomination Carbopol 940 10 g
Chlorure de benzalkonium 0,5 g
Sorbitol 100 g
Norfloxacin sous forme de lactate 65 g Hydroxyde de lithium 4,50 g
Eau qsp 5000 g

On prépare ainsi une solution visqueuse instillable à 1% de Norfloxacin.

EXEMPLE III ETUDE DE L'ACTION ANTI-HYPERTENSIVE DE LA COMPOSITION DE L'EXEMPLE I

On détermine une hypertension intra oculaire chez le lapin puis on administre dans un oeil une goutte d'une préparation selon l'invention renfermant, à titre de principe actif, 0,10% de Timolol sous forme de maléate et des concentrations croissantes de polymère d'acide acrylique. On mesure après 15 mn de latence, les variations de la pression intra oculaire chez chaque animal en comparaison avec celle d'un lot hypertendu non traité et celle du collyre à 0,1% du commerce.

Ces mesures sont répétées pendant 8 ou 10 heures et permettent de déterminer les pourcentages de variation de la pression intra oculaire pendant cette période.

On constate que, d'une manière constante, les compositions renfermant seulement 0,1% de polymère d'acide acrylique et 0,1% de Timolol fournissent la réduction la plus importante de la pression intra oculaire pendant 8 heures d'observation. Les solutions contenant 0,2 et 0,35% de polymère d'acide acrylique donnaient des résultats peu différents entre elles et souvent très proches de ceux obtenus avec la solution à 0,1% de polymère acrylique (Figure 1).

Dans une deuxième expérience, on a comparé les effets sur la pression intra oculaire du lapin hypertendu d'une solution de maléate de Timolol 0,1% du commerce et une composition ophtalmique selon l'invention renfermant 0,1% de Timolol sous forme de Maléate.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans la Figure 2.

Ils montrent que sur une période de mesure de 8 heures, la pression oculaire baisse sensiblement plus, à concentration en principe actif égal, avec les compositions selon l'invention qu'avec les solutions habituelles du même principe actif.

Dans une troisième série d'expériences effectuées avec une solution commerciale de Timolol, sous forme de maléate à 0,25% de principe actif et avec une composition selon l'invention renfermant le Timolol à la dose de 0,1% sous forme de maléate, on a obtenu une diminution de la pression intra oculaire du lapin pratiquement aussi prolongée et aussi importante avec la solution selon l'invention, sensiblement plus diluée, qu'avec la préparation commerciale (Figure 3) sans qu'il y ait de différence statistiquement significative.

EKBTPLE IV

PREPARATION ISEEMn2,UECE A BASE DE PIBOKICM

Polymère d'acide acrylique commercialisé sous la dénomination
Carbopol 940 (Goodrich) 7,50 g
Ethylène diaminotetracetate de sodium 0,50 g
Bromure de Cetrime 0,50 g
Sorbitol 200,00 g Piroxicam 5,00 g Hydroxyde de sodium 4,00 g
Eau 4783,00 g

pour un total de 5.000 g environ MLDE OPERAIRE

a) Préparation de la solution de polymère d'acide acrylique

Dans un ballon de 5 l, on introduit 750 ml d'eau et sous agitation de 500 tAnri environ, on ajoute peu à peu 7,50 g de polymère d'acide acrylique et on poursuit l'agitation jusqu'à obtention d'une solution homogène sans grumeaux.

b) Solution de tetracemate de sodium

Dans 1.000 ml d'eau, on ajoute successivement et sous agitation le tetracemate de sodium (0,50 g) puis le bromure de cetrime (0,50g) et enfin, le sorbitol (200 g).

On transvase dans le ballon de 5 l cette solution on rince le récipient avec 250 ml d'eau et on

homogénéise.

La solution totale est transférée dans une cuve. On rince à nouveau le ballon avec 250 ml d'eau et on stérilise le mélange à la chaleur.

c) Préparation de la solution de neutralisation

Dans 40 ml d'eau, on dissout sous agitation 4,00 g d'hydroxyde de sodium. On met 33 ml de la solution ainsi réalisée dans la chambre de pression pour filtration ultérieure.

Dans un bécher contenant 1993 ml d'eau, on introduit 7 ml restants de la solution de soude préparée immédiatement auparavant sous agitation.

On homogénéise la solution dont on vérifie le pH (pH = 12,2) et que l'on fait passer progressivement dans un bécher contenant 5,00 g de Piroxicam exactement pesés. On maintient l'agitation presque à achèvement de l'addition. La solution de Piroxicam ainsi réalisée à un pE de 10,0.

Dans la cuve, en procédant sous agitation, on filtre stérilement les 33 ml de solution de soude pour neutralisation sur filtre stérilisant et sous pression en conditions stériles.

On rince par ailleurs le bécher et le filtre, avec 250 ml d'eau.

Dans les mêmes conditions, on filtre sur filtre stérilisant dans des conditions de stérilité, la solution de Piroxicam et on rince le récipient. On la fait passer dans la cuve contenant déjà le polymère d'acide acrylique, on homogénéise pendant une heure puis on prélève stérilement un échantillon pour vérifier le pH (7.4 à 7.7). On laisse reposer 24 heures puis on homogénéise encore 10 mn puis on prélève à nouveau un échantillon dont on vérifie le pH et la viscosité. La solution visqueuse est prête pour le conditionnement en flacons de 5 ml.

EXEMPLE V

PREPARATION A BASE DE 17K=ACETOXY 3,20-DICEBO 6eIEZZrYL 19-NOR PREGNA 4,6-DIENE
On prépare, comme aux exemples précédents, une solution homogène de 7,50 g de polymère acrylique dans 2000 ml d'eau.

Dans un ballon renfermant 1731 ml d'eau distillée, on ajoute successivement et sous agitation
tetracémate de sodium 0,50 g bromure de cétrimide 0,50 g
sorbitol 200,00 g

Cette solution est versée dans le récipient contenant déjà la solution de polymère d'acide acrylique. On rince le ballon avec 250 ml d'eau et on homogénéise la solution totale. Cette solution est ensuite transvasée dans la cuve de mélange et on y ajoute à nouveau 250 ml d'eau provenant du rinçage du ballon. On stérilise le mélange à la chaleur.

On prépare ensuite une solution de 3,20 g d'hydroxyde de sodium dans 32 ml d'eau puis on transvase la solution d'hydroxyde de sodium sur un filtre stérilisant sous pression en conditions stériles.

On rince ensuite le bécher et le filtre stérilisant avec 250 ml d'eau.

On ouvre alors la cuve et sous agitation on saupoudre en atmosphère stérile le 17 cr-acetoxy 3,20-dioxo 6-méthyl 19-nor pregna 4,6-diene puis on rince le récipient ayant contenu la poudre avec 250 ml d'eau stérile.

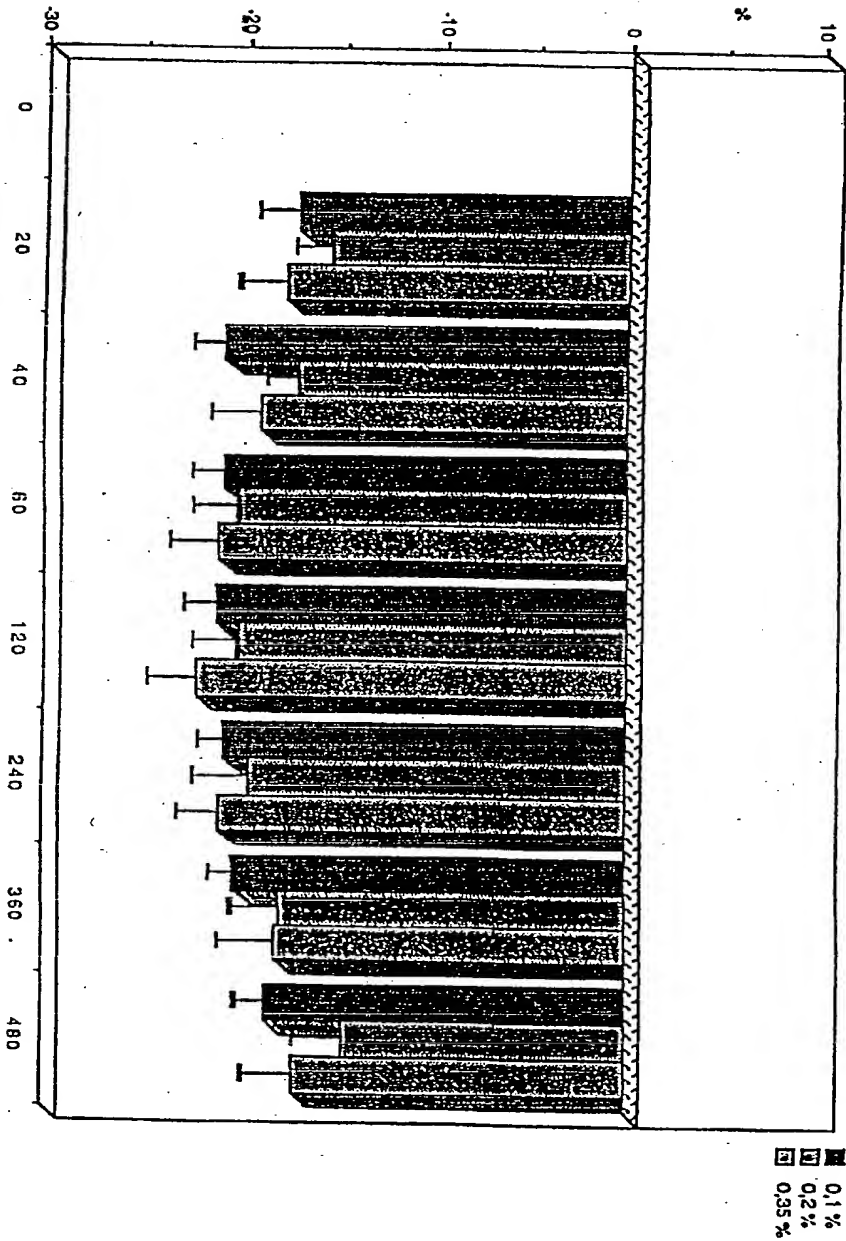
On referme la cuve et on procède à l'homogénéisation pendant 1 heure puis on prélève stérilement un échantillon ainsi réalisé pour vérifier le pH (pH 7,3 à 7,7), et le titre en 17os-acetoxy 3,20-dioxo 6-méthyl 19-nor pregna 4,6-diene (98 à 102 z de la théorie).

Après 24 heures de repos, on homogénéise pendant 10 mn puis on prélève à nouveau un échantillon. Après avoir vérifié le pH et la viscosité, on répartit en conditionnements individuels de 5 g.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1/3

POURCENTAGE DE VARIATION DE LA PIQ
VARIATION PERCENTAGE OF Intra Ocular Pressure

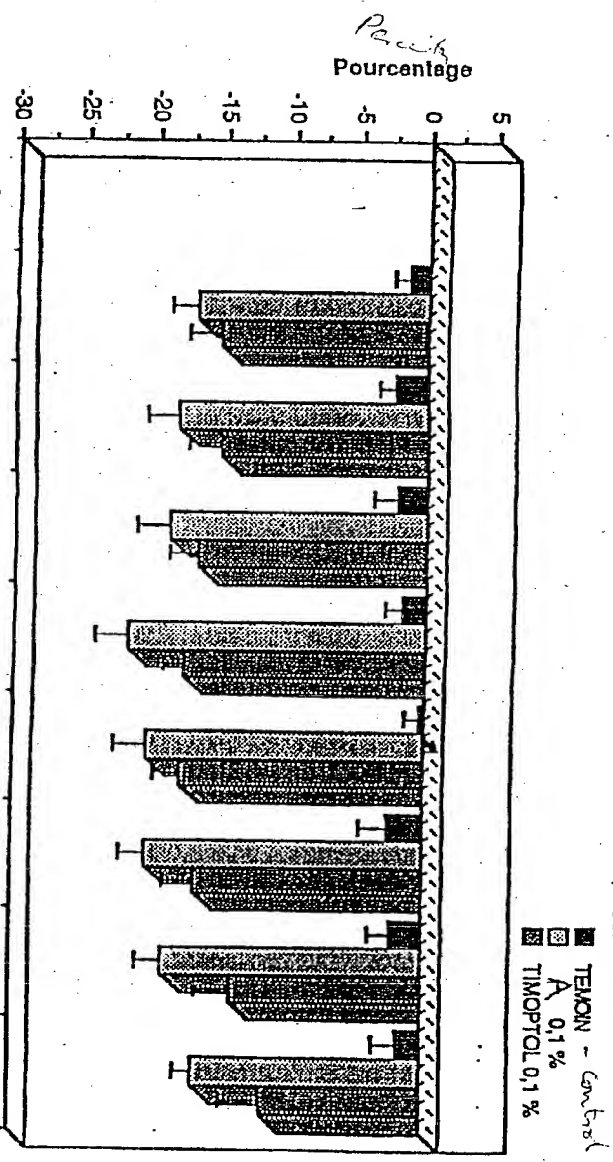


Préparation avec la solution carbonique 0.1 g % g d
Préparation selon l'invention contenant 0.1 g % g de malate de timolol et avec
0.1 g % g de carbonate (abonné)
0.2 g % g de carbonate
0.35 g % g de carbonate

Temps
Time

2/3

POURCENTAGE DE VARIATION DE LA PIO : A 0,1 % et TIMOPTOL 0,1 %

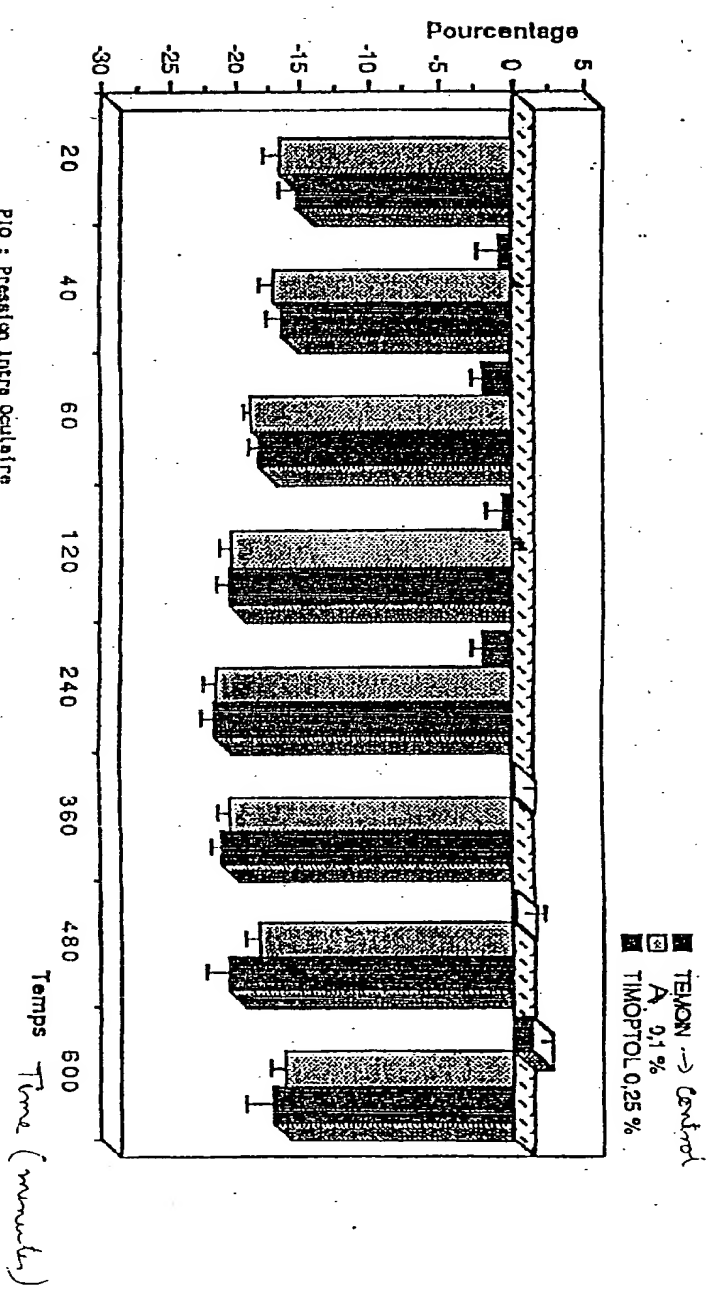


PIO : Pression Intra Oculaire
 A 0,1 % : gel fluide selon l'invention contenant 0,1 g % de matière de timolol
 TIMOPTOL 0,1 % : collimateur 0,1 g % de matière de timolol

Fluid gel se & de l'invention contenant 0,1 g % de timolol matière
 & type lotion contenant

3/3

POURCENTAGE DE VARIATION DE LA PIO : A 0,1 % et TIMOPTOL 0,25 %



PIO : Pression Intra Oculaire
 A 0,1 % : Gel fluide selon l'invention contenant 0,1 g % de maléate de timolol
 TIMOPTOL 0,25 % : Collyre contenant 0,25 g % ml de maléate de timolol

THIS PAGE BLANK (USPTO)
THIS PAGE BLANK (USPTO)